Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Über die Kombinationen von Codein und Papaverin mit antineuralgischen Substanzen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von
HUBERT GUÉNAT
von Noirmont (Bern)

1941

Druck- und Verlagsanstalt Calendaria A.G. Immensee

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547622_0077

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Über die Kombinationen von Codein und Papaverin mit antineuralgischen Substanzen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von
HUBERT GUÉNAT
von Noirmont (Bern)

1941

Druck- und Verlagsanstalt Calendaria A.G. Immensee

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Emil Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 26. November 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. A. von Muralt.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gestützt auf die Arbeiten von V. Zeelen[1] hatte Bürgi[2] immer angenommen, daß das Papaverin eine stärkere narkotische Kraft besitze als das Codein. Die Versuche von Zeelen waren an Kaninchen ausgeführt worden und entschieden natürlich die Frage durchaus nicht, wie die Substanz am Menschen wirkt, da ja die Reaktion der verschiedenen Tierspecies und des Menschen auf die Opiumalkaloide unter sich kaum vergleichbar sind. Im allgemeinen kann nur angenommen werden, daß der Mensch durchschnittlich für die zentralen Wirkungen der Opiumalkaloide viel empfindlicher ist als irgendeine Tiergattung. Gibt man beim Menschen Papaverin z. B. zu spasmolytischen Zwecken, so sieht man jedenfalls recht häufig eine starke Neigung zu Schlaf eintreten, und Bürgi schloß aus früheren Erfahrungen in der ärztlichen Praxis auf eine stärkere Empfindlichkeit des menschlichen Gehirns dem Papaverin als dem Codein gegenüber. Da aber eine Reihe gegenteiliger Ansichten in der Literatur veröffentlicht worden sind[3], schien eine Nachprüfung der Frage, ob Codein oder Papaverin stärker narkotisch wirken, zum mindesten zweckmäßig. Ich habe daher diese beiden Substanzen sowohl nach ihrer toxischen als auch nach ihrer narkotischen und antipyretischen Wirkung untersucht und miteinander verglichen.

Mit Bezug auf die Toxizitätsversuche mit Papaverinum hydrochloricum am Kaninchen wäre zu sagen, daß aus den Versuchen 1 bis und mit 7 hervorging, daß bei 0,25—0,3 pro kg Körpergewicht keine Wirkung zu beobachten ist. Immerhin scheint die Grenze bei 0,3 g zu liegen, denn der Versuch Nr. 8 gab das folgende Resultat:

Datum: 27. Juni 1940.
Kaninchen: weiß.
Gewicht: 1,800 kg.
Perorale Eingabe pro kg Kaninchen: 0,3 g.

Zeit der Eingabe: 14 h 55.
Bemerkungen: 16.00 leichte Ataxie.
Am nächsten Morgen tiefe Narkose.
Nach 26 Std. Seitenlage.
Nach 30 Std. Bauchlage.
Nach 34 Stunden ist das Tier wieder normal.

Im Versuch Nr. 12 erhielten wir mit ebenfalls 0,3 g Exitus unter leichten Krämpfen. Auch bei 0,275 g trat gelegentlich eine leichte Ataxie auf. Die 13 Versuche sind in der folgenden Tabelle angegeben.

0,06 g	Papaverin	=	keine Wirkung
0,1 g	»	=	» »
0,2 g	»	=	beschleunigte Atmung
0,25 g	»	=	keine Wirkung
0,25 g	»	=	» »
0,26 g	»	=	» »
0,27 g	»	=	» »
0,275g	»	=	Ataxie
0,28 g	»	=	keine Wirkung
0,29 g	»	=	» »
0,3 g	»	=	» »
0,3 g	»	=	nach 1 Stunde Ataxie, am nächsten Morgen Narkose
0,3 g	»	=	Krämpfe und Exitus

Analoge Toxizitätsversuche mit Codeinum phosphoricum zeigten unzweifelhaft die bedeutend größere Giftigkeit dieser Substanz dem Papaverin gegenüber. Ich gebe hier zunächst die zusammenfassende Tabelle wieder:

0,06 g	Codein	=	Exitus
0,06 g	»	=	Exitus
0,05 g	»	=	keine Wirkung

0,05 g Codein = Exitus
0,05 g » = keine Wirkung
0,05 g » = Exitus
0,05 g » = keine Wirkung
0,06 g » = Exitus
0,06 g » = Exitus
0,06 g » = Exitus
0,05 g » = Krämpfe, später wieder normal
0,055 g » = » » » »
0,06 g » = Exitus
0,05 g » = Krämpfe, wird wieder normal
0,06 g » = » » » »
0,05 g » = » » » »
7 Tiere mit 0,06 g = 6 Exitus, 1 normal
8 Tiere mit 0,05 g = 2 Exitus, 6 normal

Man sieht aus ihr in erster Linie, daß die tödliche Dosis bei 0,06 g pro kg Körpergewicht liegt; aber auch mit 0,05 g pro kg Körpergewicht sind von 8 Tieren zwei eingegangen. Bei Verwendung von 0,05 g sehen wir im übrigen hie und da keine Wirkung, hie und da leichte Ataxie, gelegentlich auch zentrale Krämpfe mit nachfolgender Narkose, bei der die Seitenlage ohne Schwierigkeiten angenommen wurde.

Stärkere Wirkungen treten selbstverständlich bei 0,06 g auf. Wir müssen aber bemerken, daß eine gute schlafmachende Wirkung kaum zu sehen war. Wenn kein Exitus eintrat, erholten sich die Tiere relativ leicht.

Ich möchte noch beifügen, daß sich diese Versuche auf frühere im pharmakologischen Institute Bern vorgenommene stützen, so daß ich keine Mühe hatte festzustellen, daß die Grenzdosis bei 0,06 g liegt.

Ich habe nun in erster Linie die Toxizität der Gelonida antineuralgica festgestellt. Sie enthalten 0,01 g Codeinum phosphoricum

und ferner Acidum acetylosalicylicum und Phenacetin ana 0,25 g pro Tablette, und die Tablette hat ein Gewicht von einem halben Gramm. Da die Kaninchen relativ wenig empfindlich sind, mußten große Dosen gegeben werden. Die Resultate waren die folgenden:

25. Juni 1941.

Kaninchen braun, Gewicht 1800 g.
Perorale Eingabe von *2* g pro kg der Gelonida antineuralgica = 0,04 Cod. phosph. + 1,0 Acid. acetylosal. + 1,0 Phenacetin.
Zeit der Eingabe 17.00.
Das Tier zeigt keine besonderen Merkmale.
Am nächsten Morgen scheint das Tier die gleiche Freßlust zu haben, wie an den vorherigen Tagen.

Kaninchen grau, Gewicht 1620 g.
Perorale Eingabe 2,5 g pro kg = 0,05 Cod. phosph. und Acid. acetylosal. + Phenacetin ana 1,25.
Zeit der Eingabe 17.10.
Das Tier zeigt keine besonderen Erscheinungen.

Kaninchen braun, Gewicht 1600 g.
Perorale Eingabe pro kg 3 g = 0,06 Cod. phosph. und Acid. acetylosal. + Phenacetin ana 1,5.
Zeit der Eingabe 09.10.
Das Tier ist den ganzen Tag unruhig, am nächsten Morgen Exitus.

Kaninchen grau-weiß, Gewicht 1835 g.
Perorale Eingabe pro kg 3 g = 0,06 Cod. phosph. und Acid. acetylosal. + Phenacetin ana 1,5.
Zeit der Eingabe 10.45.
Am nächsten Morgen ist das Tier tot.

Kaninchen braun-weiß, Gewicht 1230 g.
Perorale Eingabe pro kg 2,75 g = 0,055 Cod. phosph. und Acid. acetylosal. + Phenacetin ana 1,375.
Zeit der Eingabe 10.55.
Am nächsten Morgen ist das Tier tot.

Kaninchen braun, Gewicht 1400 g.
Perorale Eingabe pro kg 2,75 g = 0,055 Cod. phos. und Acid. acetylosal. + Phenacetin ana 1,375.
Zeit der Eingabe 09.25.
Am nächsten Morgen lebt das Tier noch, ist aber stark ataktisch.
08.45 bekommt das Tier Krämpfe.
09.00 tiefe Narkose.
12.45 Exitus.

Wir sehen aus diesen Ergebnissen, daß beinahe die Grenzdosis von Codeinum phosphoricum erreicht werden mußte, um Exitus hervorzurufen, so daß man eher den Eindruck hatte, daß die dem Codein zugegebenen Substanzen mildernd auf die Toxizität wirkten. Das Kaninchen scheint aber durchaus kein geeignetes Objekt, um die antineuralgische Wirkung zur Geltung zu bringen.

In einer weiteren Serie von Versuchen haben wir dann Phenacetin und Acidum acetylosalicylicum mit Papaverinum hydrochloricum kombiniert, wobei wir unseren vorgängigen Versuchen entsprechend mit der hohen Dosis von 0,3 Papaverin operieren mußten. Eigentliche Narkoseerscheinungen, die viel ausgesprochener waren als bei der Verwendung von Codein, traten ein, als von jeder Substanz 0,333 g gegeben wurde. 0,25, ja 0,3 g waren ohne Wirkung; aber auch bei 0,4 trat nicht jedes Mal eine Narkose ein. Die Versuche wurden mehrmals repetiert, und ich gebe hier nur einzelne Resultate an.

Kaninchen grau, Gewicht 1770 g.
Perorale Eingabe der Kombination 0,3 g Papaverinum hydrochloricum + 0,3 Phenacetin + 0,3 Acid. acetylosal. pro kg 1 g.
Zeit der Eingabe 09.30.
Das Tier zeigt keine besonderen Erscheinungen.

Kaninchen braun, Gewicht 1395 g.
Perorale Eingabe pro kg je 0,25 der 3 Substanzen.
Zeit der Eingabe 09.35.
Das Tier zeigt keine besonderen Erscheinungen.

Kaninchen braun, Gewicht 1375 g.
Perorale Eingabe pro kg 1,1 g der zu gleichen Teilen gemischten Substanzen.
Zeit der Eingabe 10.20.
Normale Temperatur 39,7 °.
Temperatur nach 1 Stunde der Eingabe 37,9 °.
» » 2 Stunden » » 36,9 °.
14.00 tiefe Narkose.
14.40 Exitus.

Kaninchen grau-weiß, Gewicht 1760 g.
Perorale Eingabe pro kg 1,2 g der drei zu gleichen Teilen gemischten Substanzen.
Zeit der Eingabe 10.25.
Normale Temperatur 39,2 °.
Temperatur nach 1 Stunde 37,9 °.
» » 2 Stunden 37,3 °.
Das Tier geht erst am zweiten Tage ein.

Es kann also angenommen werden, daß die narkotischen Erscheinungen etwa bei Dosen von 0,3—0,4 einer jeden Substanz einzutreten pflegen. Schon in diesen Versuchen wurde auch der

Einfluß auf die Temperatur geprüft, und es zeigte sich, daß die normale Temperatur, die beim Kaninchen etwas über 39° beträgt, regelmäßig erheblich herabgesetzt wurde. Die Versuche wurden mehrmals mit ähnlichen Resultaten wiederholt.

Versuch 1.

Kaninchen schwarz, Gewicht 1650 g.
Perorale Eingabe pro kg Kaninchen: 0,3 Papaverin + 0,5 Gelonida antineuralgica ohne Codein.
Zeit der Eingabe 9.20.
Um 9.40 Bauchlage.
Das Tier sitzt den ganzen Morgen still, ist leicht ataktisch.
Um 14.00 ist das Tier wieder lebhafter und scheint normal.
Normaltemperatur: 40°.
10.30 Temperatur 37,6°.
11.20 » 37,5°.
14.25 » 38°.
15.35 » 38°.
16.30 hat das Tier die normale Temperatur wieder erreicht.

Versuch 2.

Gleiche Dosen.
Aehnliche Ergebnisse.

Ebenso Versuche **3** und **4.**
Das Kaninchen in Versuch 4 machte Exitus.

Versuch 5.

Kaninchen braun, Gewicht 1300 g.
Perorale Eingabe pro kg Kaninchen: 0,1 g Papaverin + 0,5 Gelonida antineuralgica ohne Codein.

Zeit der Eingabe 10.45.
Normaltemperatur 38,6 °.
Temperatur nach 1 Stunde = 36,4 °.
» 2 Stunden = 36,4 °.
» » 3 » = 36,9 °.
» 4 » = 37,6 °.
5 » = 38,4 °.

Versuch 6.

Aehnliche Ergebnisse, etwas geringere temperaturherabsetzende Wirkung.

Ebenso in Versuch 7.

Diese Resultate wurden dann noch durch die nachfolgenden Versuche ergänzt:

Kaninchen braun, Gewicht 1285 g.
Perorale Eingabe einer Kombination von 0,3 Papaverinum hydrochloricum — 0,25 Acid. acetylosal. — Phenacetin 0,25 pro kg 0,75 g.
Zeit der Eingabe 10.20.
Normale Temperatur 37,2 °.
Temperatur nach 1 Stunde 36,7 °.
» » 2 Stunden 36,5 °.
Die Temperatur bleibt fünf Stunden nach der Eingabe auf 36,7 °.
Nach der sechsten Stunde hat das Tier die normale Temperatur wieder erreicht.

Kaninchen braun-weiß, Gewicht 1760 g.
Perorale Eingabe pro kg 1 g der Kombination.
Zeit der Eingabe 10.40.

Normale Temperatur 38,7 °.
Temperatur nach 1 Stunde 37,4 °.
Die Temperatur ist nach der fünften Stunde auf 37,3 °, nach 6 Stunden auf 38,1 °.

Kaninchen braun, Gewicht 1270 g.
Perorale Eingabe der Kombination 1,25 g pro kg.
Zeit der Eingabe 10.00.
Normale Temperatur 39,1 °.
Nach 1 Stunde der Eingabe 37,4 °.
» 2 Stunden » » 36,8 °.
» 6 » » » 36,1 °.
Um 14.00 befindet sich das Tier in der Bauchlage, erholt sich bis zum nächsten Morgen aber wieder.

Kaninchen braun-grau, Gewicht 1655 g.
Perorale Eingabe pro kg 1,3 g der Kombination.
Zeit der Eingabe 10.15.
Normale Temperatur 39,6 °.
Temperatur nach 1 Stunde 37,8 °.
Das Tier befindet sich nach einer Stunde in der Bauchlage.
Temperatur nach 3 Stunden 37,3 °.
Das Tier macht um 14.30 Exitus.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Wirkung der unveränderten Gelonida antineuralgica auf die Temperatur untersucht. Ich gebe hier nur die zwei ersten Versuche wieder; die acht weiteren Versuche ergaben die gleichen Resultate.

Gewicht des Kaninchens: 1200 g.
Perorale Eingabe pro kg Kaninchen: 0,5 g Gel. antineuralgica.
Zeit der Eingabe 9.40.
Normale Temperatur 38,9 °.

Temperatur um 10.20 = 38,9 °.
» » 12.00 = 38,2 °.
» » 15.00 = 38,2 °.
» » 16.00 = 38,3 °.
» » 17.15 = 38,4 °.
» » 18.30 = 38,7 °.

Gewicht des Kaninchens 1760 g.
Perorale Eingabe pro kg Kaninchen: 0,5 g Gel. antineuralgica.
Zeit der Eingabe 9.50.
Normale Temperatur 39,1 °.
Temperatur um 10.50 = 38,9 °.
» » 12.00 = 38,7 °.
» » 14.30 = 38,9 °.
» » 15.30 = 39,0 °.
» » 16.45 = 39,1 °.
» » 17.45 = 39,2 °.

Die Wirkung auf die Temperatur war jedenfalls eine bedeutend geringere als die mit Papaverin und den sonstigen in den Gelonida antineuralgica enthaltenen Substanzen erreichte.

Ich untersuchte dann ferner noch die Wirkung des Inhaltes der Gelonida antineuralgica ohne Codein, gebe aber hier nur den einen Versuch wieder, da alle andern Versuche das gleiche Ergebnis zeitigten.

Kaninchen schwarz, Gewicht 1760 g.
Perorale Eingabe pro kg 0,5 g Gel. antineuralgica ohne Cod.
Zeit der Eingabe 9.50.
Normale Temperatur 39,2 °.
Temperatur nach 1 Stunde = 39,1 °.
» » 2 Stunden = 39,1 °.
» » 3 » = 39,1 °.
» » 4 » = 39,1 °.

Man sieht aus den angegebenen Zahlen, daß Acidum acetylosalicylicum und Phenacetin ana 0,25 pro kg Kaninchen die Temperatur kaum beeinflußt.

Um genauer vergleichen zu können, habe ich dann nachträglich noch einige Versuche einerseits mit Codein. phosphor. in einer Dosis von 0,04 und 0,05 und Phenacetin + Acid. acetosalicyl. ana 0,3, sowie andererseits mit Papaverin 0,3 und Phenacetin + Acid. acetosalicyl. ana 1,0 ausgeführt. Beide Reihen ergaben aber nichts wesentlich anderes, als die früher angeführten Experimente, bei denen der gleichen Codeinmenge je 1,0 von Acid. acetosalicyl. und 1,0 Phenacetin, bzw. der Dosis von 0,3 Papaverin je 0,3 der genannten Substanzen beigegeben wurden.

Diese Versuche bestätigen zunächst die Angaben von V. Zeelen, daß das Papaverin für das Kaninchen ein stärker schlafmachendes Mittel ist als das Codein. Man könnte sich vielleicht fragen, ob es sich wirklich so verhalte, wenn man sieht, daß ich von Papaverin die hohe Dosis von 0,3, von Codein dagegen nur die von 0,04—0,05 verwendet habe. Aber das Kaninchen ist dem Papaverin gegenüber bedeutend weniger empfindlich als dem Codein gegenüber. Man erhält aber bei großen Dosen Papaverin schließlich eine Art von Narkose, während die hohen Codeindosen meist nur Krämpfe und Exitus hervorrufen. Beim Menschen liegen die Verhältnisse nicht gleich, und es fällt vor allem seine starke Empfindlichkeit auch diesen Opiumalkaloiden gegenüber auf. Immerhin läßt sich schon sagen, daß er relativ viel Papaverin erträgt, so daß Einzeldosen von 0,04 in der Therapie etwas Gewöhnliches darstellen, während sie für Codein auf 0,02 bis 0,025 zu stehen kommen. Eigentlich toxisch sind aber auch höhere Codeindosen für ihn nicht.

Da es keine Tiere gibt, die sich den Opiumalkaloiden gegenüber prinzipiell gleich verhalten wie der Mensch, habe ich es vorläufig bei den Kaninchenversuchen bewenden lassen. Ich verweise

aber nochmals auf die Tatsache, daß wenigstens viele Menschen durch Papaverin ebenfalls stärker schlafsüchtig werden als durch Codein.

Meine weiteren Versuche beschäftigten sich in erster Linie mit der narkotischen Wirkung der Kombinationen Phenacetin-Acetosalicylsäure-Codein und Phenacetin-Acetosalicylsäure-Papaverin. Die zwei Antineuralgica Phenacetin und Acetosalicylsäure wurden gewählt, weil sie sich in den bekannten Gelonida antineuralgica in Kombination mit Codein bewährt hatten. In zweiter Linie wurden die temperaturherabsetzenden Wirkungen dieser Kombinationen geprüft.

Um bei der Codeinkombination eine narkotische Wirkung zu erzielen, mußte mit dem Codein fast bis an die sicher tödliche Dosis herangegangen werden, ohne daß dabei gute Narkosen erzielt werden konnten. Bei den Papaverinkombinationen mußten wir allerdings auch eine recht hohe Papaverindosis wählen, die Narkose war dann aber auch bedeutend ausgesprochener.

Auch die temperaturherabsetzenden Wirkungen waren bei den Papaverinkombinationen ungleich bedeutender als bei den Codeinkombinationen.

Die Resultate legen es nahe, bei antineuralgischen Arzneigemischen, deren einer Bestandteil ein Opiumalkaloid ist, dem Papaverin dem Codein gegenüber den Vorzug zu geben, doch ist ein sicherer Entscheid ohne Versuche am Krankenbett nicht zu treffen.

Literaturangaben

[1] Zeelen V.: Zeitschrift für exp. Pathol. und Therapie, Bd. 8.

[2] Bürgi E.: Die Arzneikombinationen. Verlag Springer 1938, S. 27 ff.

[3] v. Schröder W.: Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins.
Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 17, S. 96.